

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1970

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

N°

326

CHONG SIT Gilbert Arthur

né le 1er Mars 1939 à CAYENNE (GUYANE)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 19 70

Les SYNDROMES ORO FACIO DIGITAUX

DEMEMBREMENT du SYNDROME de PAPILLON-LEAGE et PSAUME

à PROPOS d'une OBSERVATION FAMILIALE

Président : M. J. LAFOURCADE, Professeur

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1970

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

CHONG SIT Gilbert Arthur

né le 1er Mars 1939 à CAYENNE (GUYANE)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 19

Les SYNDROMES ORO FACIO DIGITAUX

DEMEMBREMENT du SYNDROME de PAPILLON-LEAGE et PSAUME

à PROPOS d'une OBSERVATION FAMILIALE

Président : M. J. LAFOURCADE, Professeur



A MA FEMME

A MES PARENTS

A MA FILLE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550208_0006

A notre Maître

Monsieur le Professeur J. LAFOURCADE

Croix de Guerre 39-45

Titulaire de la Chaire de Pédiatrie
du C H U Pitié-Salpêtrière.

Nous le remercions de nous avoir confié ce sujet
de thèse et de nous avoir guidé pour en assurer
l'élaboration.

Il nous a accueilli dans son service et nous a per-
mis de bénéficier de son admirable enseignement.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre respectueuse
reconnaissance et de notre attachement.

Au Docteur FOSSIEZ

qui nous a guidé dans la rédaction de
cette thèse.

Avec l'expression de notre grande reconnaissance.

INTRODUCTION

Le propos de cette thèse est d'envisager, à la suite de RIMOIN et EDGERTON (39) le démembrement du syndrome oro facio digital, à l'occasion d'une observation familiale où se trouvent atteints un frère et une soeur.

Le plan que nous suivrons comprendra :

A - Un rappel historique de l'évolution de la conception du syndrome depuis la première publication, en 1954, de Madame E. PAPILLON-LEAGE et PSAUME.

B - L'observation de la famille que nous nous proposons d'étudier.

C - Les différents syndromes oro facio digitaux :

1) Le syndrome oro facio digital classique que nous appellerons syndrome de PAPILLON-LEAGE et PSAUME (ou OFD I de RIMOIN et EDGERTON), ne comportant que des sujets de sexe féminin,

2) Le syndrome de MOHR (ou OFD II de RIMOIN et EDGERTON) où les observations concernent des sujets de sexe féminin et masculin ; les deux malades de notre observation entrent dans ce cadre,

3) Les cas difficiles à classer, concernant des garçons, mais n'entrant pas de manière indiscutable dans l'un ou l'autre des syndromes précités.

4) Les autres syndromes intéressant la tête et les extrémités des membres, représentant en fait les diagnostics différentiels des syndromes OFD.

D - La discussion étiologique sera envisagée en dernier lieu.

o

o o

HISTORIQUE

C'est en 1954 que Madame E. PAPILLON-LEAGE et PSAUME attiraient l'attention, pour la première fois, sur un nouveau syndrome malformatif à prédominance bucco faciale (32).

Sous le titre "Dysmorphie des freins buccaux", ces auteurs rapportaient 8 cas originaux, décelés par l'étude attentive de 500 observations de divisions palatines opérées dans le service de chirurgie infantile de l'Hôpital Saint-Vincent-de-Paul. Ils mettaient l'accent sur l'importance des manifestations endo buccales, intéressant les freins buccaux, la langue, le palais, les dents et les lèvres.

Dans un deuxième article paru sous la dénomination "Une malformation héréditaire de la muqueuse buccale : brides et freins anormaux" (33), ces deux auteurs faisaient la synthèse des principales manifestations de ce syndrome malformatif, analysant l'embryologie et proposant une pathogénie. Ils mentionnaient 3 observations antérieures comparables dans la littérature (6 - 28 - 46) ; ils notaient le caractère héréditaire du syndrome et l'atteinte exclusive des filles.

Depuis ces publications initiales, de nombreux travaux ont été consacrés à ce nouveau syndrome :

en 1957 : GROB (20)

en 1958 : HELBIG (22) ; ECKER (12)

en 1960 : SCHWARZ et FISH (42)

en 1961 : GORLIN et COLL (17) ; PATAU et COLL (34)

en 1962 : RUESS et COLL (40) ; KAPLAN et COLL (24)

GORLIN et PSAUME (18) colligent 22 cas, en reprenant les 8 observations de PAPILLON-LEAGE et PSAUME, auxquelles ils ajoutent 14 autres cas personnels ; ils en font une étude détaillée, met tant en évidence l'atteinte fréquente des doigts à côté des manifestations oro faciales et ils dressent un tableau récapitulatif des symptômes présents dans ces 22 cas.

en 1963 : KUSHNICK et COLL (26) décrivent un cas chez un garçon dont la constitution chromosomique est anormale : 47 chromosomes

en 1964 : HATZIOTIS et ANDRITSOU (21) ; FREYCON (15) ; CURTIN (7) ; ADUSS et PRUSANSKY (1) ; BEDOYA (2) ; DOEGE et COLL (10) décrivent une famille avec 15 filles atteintes ; HOOFT et JONGBLOET (23) rapportent l'observation de deux frères atteints. PETIT et COLL (35) dénombrent 60 cas.

en 1965 : FOGH ANDERSEN (14) ; RUESS et COLL (41)

en 1966 : TUCKER et COLL (44) ; BORBOLLA (3) ; REINWEIN et COLL (38) ; KOBERG et SCHETTLER (25) ; FUHRMANN et COLL (16) relèvent 102 cas dans la littérature ; WAHRMAN et COLL (47) décrivent un cas chez un garçon dont la constitution chromosomique est anormale : 47, XXY

en 1967 : DELAIRE et BILLET (8) ; EIDELMAN et COLL (13) ;
DODGE et KERNOHAN (9) ; MANDELL et COLL (29)
rapportent un cas chez un garçon dont la formule
chromosomique est normale : 46,XY; RIMOIN
et EDGERTON (39)

en 1968 : VAILLAUD et COLL (45).

A mesure que le nombre de cas décrits augmente, le syndrome commence à être mieux connu ; sa dénomination toutefois varie suivant les auteurs. Initialement, PAPILLON-LEAGE et PSAUME avaient proposé de l'appeler "dysmorphie des freins buccaux" ; GROB puis HELBIG préfèrent les termes de "dysplasie linguo faciale" ; RUESS et COLL le qualifient de "syndrome oro facio digital" ; GORLIN et PSAUME utilisent la dénomination "dysostose oro digito faciale".

En 1964, PETIT et COLL utilisent les termes de "dysplasie bucco digito faciale" ; DELAIRE et BILLET, ainsi que KOBERG et SCHETTLER emploient le nom de "syndrome de PAPILLON-LEAGE et PSAUME".

Parallèlement à l'augmentation du nombre des cas, à côté des formes sporadiques, sont décrites des formes familiales (10 - 16 - 18 - 27 - 32 - 38 - 39 - 40 - 45).

Par ailleurs, SCHWARZ et FISH (42) analysent les signes radiologiques du syndrome ; CURTIN (7) étudie son traitement chirurgical ; RUESS et COLL (41) apprécient le développement intellectuel des enfants atteints.

En 1967, RIMOIN et EDGERTON (39) rapportent le cas d'une famille où un frère et une soeur, d'une fratrie de quatre, présen-

tant un syndrome oro facio digital ; dans le même article, ils mentionnent l'existence d'une famille étudiée par MOHR (30) et CLAUSSEN (4) où deux garçons étaient atteints. Sur des nuances séméiologiques, ils proposent de rompre l'homogénéité du syndrome en deux entités :

- 1) syndrome O F D I ou syndrome oro facio digital classique
- 2) syndrome O F D II ou syndrome de MOHR.

D'autre part, parallèlement à la multiplication des cas, les études chromosomiques se font plus nombreuses et les hypothèses concernant le mode de transmission de la maladie, les plus variées, se font jour (9 - 10 - 18 - 29 - 32 - 34 - 39 - 45 - 47) que l'on peut résumer ainsi :

- la responsabilité d'une aberration chromosomique constante est peu vraisemblable et non démontrée,
- le mode de transmission héréditaire ne semble pas se faire selon le mode mendélien classique : hérédité dominante autosomique à expression uniquement féminine et léthale chez le mâle paraît difficilement acceptable,
- MANDELL limite la discussion à deux possibilités :
hérédité dominante autosomique avec expressivité différente dans les deux sexes ou hérédité incomplètement récessive liée à l'X avec expressivité variable chez la fille hétérozygote et habituellement léthale chez l'hémizyote mâle.

OBSERVATION

CAS 1 (Fig. 2 - 3 - 4 page 8)

Le 15 mai 1965, l'enfant Pascal H, âgé de 3 ans 1/2 entre dans le service du Professeur LAFOURCADE, adressé par le Dr. GODDE-JOLLY pour bilan de malformations multiples chez un garçon.

Il est né le 29 octobre 1961, au terme d'une grossesse et d'un accouchement normaux ; il pesait 3.600 grammes à la naissance. C'était le troisième enfant de la fratrie (cf. arbre généalogique p. 8). Le père avait 36 ans et la mère 25 : ils étaient normaux et non consanguins ; ils signalent que, peu après la naissance, l'enfant a été opéré d'une tumeur linguale.

Examen dans le service

Age = 3 ans 7/12

Poids = 12 kgs

Taille = 87 cms

Périmètre cranien = 50,5 cm.

Le petit Pascal présente un crâne rond avec saillie des bosses frontales, une alopécie ; les oreilles sont bas implantées ; les yeux ont un aspect normal : il n'y a ni hypertélorisme ni épicanthus ; la racine et les ailes du nez sont normales.

L'examen endo-buccal montre une langue à bords irréguliers, avec des incisures profondes, détachant à gauche une sorte



Fig. 3



Fig. 4

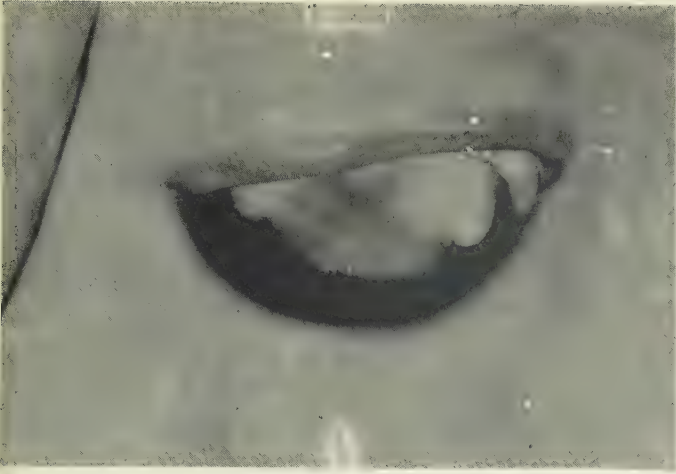


Fig. 5



Fig. 6

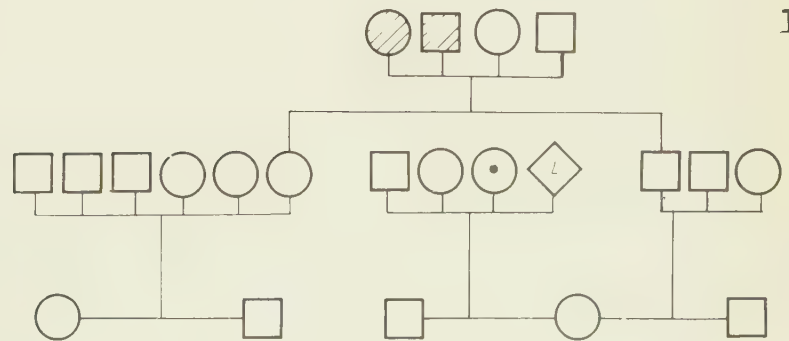


Fig. 1 - Famille H...
 ● Arrération mentale, perforation velo palatine
 ■ Sujets atteints

de lobule; les freins vestibulaires sont normaux et ne présentent ni hypertrophie, ni multiplication ; les rebords alvéolaires sont normaux ainsi que le palais ; les lèvres sont également normales.

Les anomalies des extrémités sont les suivantes :

1) Aux mains, il existe une hexadactylie, non symétrique, consistant :

- à droite, en une duplication du troisième doigt : les doigts ont une forme normale, il n'y a pas de brachydactylie ni syndactylie,
- à gauche, on trouve 5 doigts d'aspect normal ; le sixième se situe le long du bord cubital et présente un aspect incurvé ; il est partiellement syndactyle (1ère phalange uniquement).

2) Aux pieds :

- à droite, on observe une polysyndactylie du gros orteil : il est large, dédoublé, avec deux ongles, incliné en dedans et présente un écart considérable avec le 2ème orteil ; les autres orteils sont normaux,
- à gauche, le 1er orteil est également élargi, incliné en dedans avec un écart très important avec le deuxième ; il ne présente qu'un ongle ; les autres orteils sont normaux.

Le reste de l'examen somatique montre un cou court, un thorax en bréchet : l'examen cardiaque est normal, ainsi que les poumons et l'abdomen ; il existe une cryptorchidie bilatérale.

Le retard psychomoteur est considérable : à 3 ans 1/2, le jeune Pascal tient à peine sa tête, ne reste pas assis, ne parle pas ; il reste en permanence allongé sur son lit, ne présentant aucun signe de communication avec le monde extérieur, animé parfois de mouvements désordonnés ; il ne réagit pas aux différentes excitations sensorielles et semble ne pas voir (le réflexe photomoteur existe néanmoins). L'électroencéphalogramme montre un rythme de base très rare à 6 cycles par seconde, plus net dans les régions centrales, symétrique, non réactif ; des ondes lentes, de 2 à 4 cycles par seconde, amples et diffuses ; la stimulation lumineuse intermittente et négative. Au total, on a un tracé très altéré, non réactif avec anomalies lentes diffuses très importantes.

Données des examens complémentaires

La radiologie fournit les renseignements suivants :

- au niveau du crâne, on note une augmentation globale du volume crânien, avec platybasie, ouverture de l'angle basal (nasion - selle - basion) ; les sutures et fontanelles sont normales.
- les anomalies osseuses des extrémités sont précisées :
 - . à la main droite, on retrouve les 6 doigts avec un squelette complet (métacarpien et phalanges) d'aspect normal,
 - . à la main gauche, le 5ème métacarpien est augmenté de volume et s'articule avec les premières phalanges du 5ème doigt normal et du 6ème doigt surnuméraire,
 - . le pied droit possède un gros orteil avec un métatarsien doublé de volume, 2 phalanges et 2 phalangettes,

- . le pied gauche présente également un métatarsien doublé de volume, mais un seul ensemble phalange-phalangette.
- le reste de l'examen du squelette montre une côte cervicale à gauche et un aspect normal du thorax, de la colonne vertébrale, du bassin et des os des membres.
- L'âge osseux est sensiblement normal.
- . L'examen de la chromatine buccale, fait deux fois, montre l'absence de corpuscule chromatinien de BARR, traduisant un sexe chromatinien masculin.
- . L'étude chromosomique révèle un caryotype mâle normal : 46, XY
- . L'encéphalographie gazeuse montre une dilatation discrète des ventricules latéraux au niveau des cornes frontales ; il ne passe pas d'air à la convexité.

Par ailleurs :

- Numération formule sanguine : normale
- Culot urinaire : normal
- Chromatographie des acides aminés urinaires : normale
- Sérologie de la toxoplasmose : négative
- Sérologie de la syphilis : négative
- Electrocardiogramme : normal
- Examen ophtalmologique : macula plus rouge du côté gauche ;

les papilles sont normales ainsi que le champ rétinien ;
les vaisseaux sont normaux ; il n'y a ni dégénérescence
ni pigmentation ; l'électro rétinogramme est normal.

Pascal est hospitalisé une deuxième fois, en décembre 1968
et janvier 1969, à l'occasion d'un épisode pulmonaire aigu.

Age = 7 ans

Taille = 105 cms

Périmètre cranien = 52 cms

L'examen physique est inchangé.

Le retard psychomoteur est toujours considérable (échelle
BRUNET-LEZINE) ; le contrôle postural correspond à un âge de 5 mois :
l'enfant se tient assis avec un soutien léger ; il soulève la tête
et les épaules quand il est sur le dos ; le contrôle oculomoteur
correspond à 3-4 mois ; il regarde les objets, mais ne manifeste aucun
mouvement pour s'en emparer ; le langage est nul ; la sociabilité
correspond à 4-5 mois : il sourit et manifeste des réactions posi-
tives en face du miroir ; il mange à la cuillère.

L'électroencéphalogramme ne montre pas d'anomalie importante
des activités de fond ; les tracés d'endormissement et de sommeil
sont normaux. L'étude des potentiels évoqués visuels montre un cortex
visuel qui donne une réponse à la stimulation lumineuse, mais celle-ci
est anormale.

L'électrorétinogramme est normal.

L'examen radiologique retrouve les anomalies déjà signalées ; il existe en outre un retard d'apparition des points d'ossification carpiens (5 points à 7 ans) ; l'urographie intra veineuse est normale.

Les autres examens complémentaires pratiqués donnent les résultats suivants :

- Numération - formule sanguine : normale
- Myélogramme : normal
- Urée sanguine : 0,25 g/l
- Glycémie : 1,22 g/l
- Uricémie : 38 mg/l
- Ammoniémie : 0,50 mg/l
- Phénylalaninémie : 2mg/l
- Protides totaux : 64 g/l
- Electrophorèse des protides : normale
- Lipides totaux : 5,25 g/l
- Cholestérol : 2g/l
- Calcémie : 102 mg/l
- Phosphorémie : 24 mg/l
- Phosphatase alcaline : 4,5 unités Bodanski
- Chromatographie des acides aminés urinaires : normale
- Recherche de polymuccosacharides urinaires : négative
- Recherche de sulfatides urinaires : négative
- Epreuve de surcharge en phénylalanine : normale
- Epreuve de surcharge en tryptophane : normale
- Réaction de BRANDT : positive le 18/12/68
négative le 11/1/69
- Recherche de cristaux de cystine : négative, à la lampe
à fente et à la ponction sternale.

CAS 2 (fig 5-6 page 8)

PREMIERE HOSPITALISATION

La petite Catherine H, soeur du précédent, est hospitalisée le 6 janvier 1968 pour : bilan d'une polymalformation.

Elle est née le 4 juillet 1967 au terme d'une grossesse et d'un accouchement normaux, elle pesait 3,600 kg.

Les renseignements fournis par l'examen, à l'entrée, sont les suivants :

Age : 6 mois
Poids : 9,300 kg
Taille : 66,5 cm
Périmètre crânien : 46 cm.

L'enfant présente un certain degré d'obésité.

- La morphologie cranio faciale montre l'aspect suivant : le crâne est carré avec des bosses frontales proéminentes ; la fontanelle antérieure est largement ouverte et mesure 7 cms sur 5 ; la fontanelle postérieure est fermée. Les cheveux sont peu abondants, mais d'aspect normal. Le rebord orbitaire est peu saillant, les fentes palpébrales étroites, horizontales avec une ébauche d'épicanthus à droite, hypertélorisme. Le nez est court avec une base aplatie et des ailes petites. On note un rétrognathisme du maxillaire inférieur ; les oreilles ont une implantation basse.
- La cavité buccale montre dans l'espace interlabiogingival supérieur une bride médiane très développée et dédoublée, partant de la lèvre et passant par dessus la crête alvéolaire ; les brides

latérales sont d'aspect normal. Au niveau des freins buccaux inférieurs, il existe une bride médiane analogue à celle du haut, mais un peu moins importante et plusieurs brides latérales ; il n'existe qu'une incisive médiane inférieure.

Le palais présente une voûte profonde ; la bride médiane supérieure se continue sur la ligne médiane du palais et il existe une ébauche d'encoche du bord postérieur de la voûte pouvant évoquer une division du voile sans muqueuse.

La langue présente deux tumeurs latérales blanc jaunâtres, de la taille d'une cerise, issues de la face inférieure de la langue et séparées de son bord externe par un sillon. La luette est discrètement asymétrique et la lèvre supérieure un peu courte.

- Les anomalies des extrémités se caractérisent par :

. une hexadactylie aux mains :

- à droite, il existe une duplication du 3ème doigt, partiellement syndactyle ; on note en outre un petit bourgeon à la base du 6ème doigt,
- à gauche, les 4 premiers doigts sont de conformation normale ; le 5ème montre une clinodactylie, le 6ème doigt est hypotrophique, appendu à la base du 5ème avec une ébauche d'ongle.

. au niveau des pieds, qui présentent un aspect de pieds bots réductibles, on note :

- à droite : les 4 derniers orteils sont normaux ; le gros orteil est énorme, implanté sur le bord interne du pied, dédoublé, avec 2 ongles et séparé de l'orteil voisin par un large espace,

- à gauche : les 4 derniers orteils sont normaux ; il existe deux gros orteils partiellement syndactyles portant chacun un ongle, très internes et également séparés par un large espace de l'orteil voisin.

Le reste de l'examen montre un cou court, un tronc trapu.

Les organes génitaux externes sont normaux.

L'examen cardiaque, pulmonaire est normal, ainsi que l'abdomen.

L'enfant présente un retard mental net : elle sourit au visage humain, contrôle mal sa tête et présente un quotient de développement de 37 (à l'échelle BRUNET-LEZINE).

L'examen ophtalmologique montre des anomalies rappelant l'apraxie oculaire motrice de LOGAN : l'enfant voit la lumière et la suit, mieux à gauche qu'à droite ; il existe un fin nystagmus vibratoire et quelques mouvements incoordonnés de la tête lors de la rotation des yeux ; au cours de l'examen, l'enfant présente spontanément deux petites crises oculogyres avec déviation des yeux en haut et à droite ; le réflexe photomoteur est normal ainsi que le fond d'oeil.

Les données des examens complémentaires :

- examen des urines = sucre = 0
protéines = 0
acide phénylpyruvique = 0
Ph = 6
- numération formule sanguine : normale
- électroencéphalogramme : tracé très perturbé dans son ensemble

avec surcharge d'ondes lentes de grande amplitude, bloquée par l'ouverture des yeux, à prédominance postérieure ; dans la somnolence et le sommeil apparaissent de grandes ondes très lentes et de très grande amplitude, à prédominance postérieure. La stimulation lumineuse intermittente est sans effet. La réaction d'arrêt est nette ; la réaction d'éveil, pathologique.

- l'électrocardiogramme est normal.

- l'immunoélectrophorèse montre :

hyper α 2

hypo β 2 A importante

hypo β 2 M franche

hypo γ G nette

- l'examen radiologique confirme l'aspect du crâne et précise l'aspect squelettique des extrémités :

. à la main droite, sur le 3ème métacarpien s'articulent 2 doigts avec squelette normal,

. à gauche, ébauche de squelette du doigt surnuméraire,

Aux pieds :

. à droite, il existe un volumineux 1er métatarsien, s'articulant avec deux squelettes de 1er orteil complets,

. à gauche, on note un volumineux 1er métatarsien s'articulant avec un gros orteil et l'ébauche d'un 6ème métatarsien, plus interne, s'articulant avec un deuxième gros orteil.

le reste de l'examen squelettique est normal.

- le caryotype est normal : 46,XX
- au cours de l'hospitalisation, l'enfant va présenter une pyurie, une otite et une pneumopathie aigue dyspnéisante, et on procède à l'ablation des tumeurs linguales et des doigts surnuméraires aux mains.

DEUXIEME HOSPITALISATION

La petite Catherine est hospitalisée en novembre 1968 à l'occasion de crises convulsives, tonico cloniques, avec morsure de la langue, survenant le soir avant l'endormissement.

Elle est alors âgée de 17 mois, pèse 10,700 kg.

On retrouve les anomalies crânio-faciales précédemment décrites ; la fontanelle antérieure est toujours largement ouverte et le périmètre crânien mesure 50 cm.

Au niveau de la cavité buccale, les tumeurs ont été enlevées ; les dents sont mal implantées ; il existe un certain degré de microdontie et une dysplasie atténuée de toute la denture temporaire ; l'os alvéolaire paraît également hypoplasique.

Au niveau des mains, les doigts surnuméraires ont été enlevés.

Les pieds présentent une déformation importante (pieds bots avec rétraction du tendon d'achille) ; la maturation osseuse est normale. L'état neurologique et mental s'est aggravé : le crâne est volumineux (50 cm) ; l'hypotonie est globale et très importante, avec tremblement intermittent des extrémités ; l'enfant sourit, tient sa tête, mais ne tient pas assise, ne parle pas. A l'échelle BRUNET-LEZINE, le quotient de développement est passé de 37 en janvier 1968 à 24 en décembre 1968.

L'examen ophtalmologique est refait (Dr. GODDE-JOLLY) : le réflexe photomoteur est normal des deux côtés ; l'enfant suit la

lumière des deux côtés et semble intéressée par l'apparition d'un objet mouvant dans les deux champs visuels ; elle présente un nystagmus optocinétique normal vers la droite et vers la gauche, avec des tests relativement petits, ce qui implique qu'il existe une certaine acuité visuelle ; il existe toujours un très fin nystagmus vibratoire spontané, surtout décelable lors de l'examen du fond d'oeil et qui est banal chez les enfants mal voyants. Le fond d'oeil est normal. L'étude de la motilité montre des mouvements latéraux et verticaux normaux après excitation visuelle ou auditive dans le champ latéral et aussi en vision guidée ; il existe un strabisme convergent avec limitation de l'abduction de l'oeil droit.

En bref, il existe un globe oculaire et un appareil oculo moteur sensiblement normaux. L'incoordination oculo motrice précédemment notée ne se retrouve guère. Il existe aussi une certaine fonction sensorielle, difficile à apprécier de façon précise à cet âge, mais qui est loin d'être négligeable ; ses limitations, si elles existent, proviennent de l'état encéphalique et non oculaire.

L'électrorétinogramme est normal.

Les autres examens complémentaires pratiqués donnent les résultats suivants :

- numération formule sanguine = normale
- examen urinaire = normal
- natrémie = normale
- glycémie = normale
- calcémie = normale
- urée = normale
- liquide céphalo rachidien = normal
- électromyogramme = normal

Le SYNDROME ORO - FACIO - DIGITAL CLASSIQUE

ou SYNDROME de PAPILLON - LEAGE et PSAUME

(ou OFD I de RIMOIN et EDGERTON)

L'analyse des signes porte sur 88 cas (2 - 3 - 6 - 8 - 9 - 10 - 12 - 13 - 14 - 16 - 18 - 21 - 24 - 25 - 27 - 28 - 32 - 36 - 37 - 38 - 39 - 40 - 44 - 45 - 46) ne touchant que des filles, comportant 42 formes sporadiques et 46 formes familiales.

Nous envisagerons successivement :

- les manifestations endo.buccales
- les manifestations cranio faciales
- les anomalies des extrémités
- les autres signes rencontrés.

A - MANIFESTATIONS ENDO BUCCALES (tableau I page 26)

Elles ont été particulièrement bien étudiées par PAPILLON-LEAGE et PSAUME (32 - 33) ; elles sont presque constantes (85 fois sur 88) et comportent :

a) des anomalies des freins buccaux (72 fois sur 88).

Normalement, il existe 7 freins buccaux (un frein lingual et 6 freins vestibulaires). L'aspect des freins vestibulaires est bien systématisé : il y en a 3 en haut et 3 en bas ; au maxillaire supérieur, le frein médian est mince ; il peut être hypertrophié isolément et, dans ce cas, il s'insinue entre les deux incisives médianes qui sont alors séparées par un diastème ; les freins latéraux sont peu marqués et situés en arrière

des canines. Au maxillaire inférieur, les freins vestibulaires sont souvent plus discrets encore et de même siège : 1 médian et 2 latéraux, en arrière des canines. Le frein de la langue est parfois plus étendu en hauteur, s'étendant presque jusqu'à la pointe dont il limite la protraction, mais il reste toujours mince dans ce cas.

Dans le syndrome O F D I les freins peuvent être hypertrophiés (44 fois sur 88) en longueur et en épaisseur, dédoublés (9 fois sur 88), divisés (10 fois), de trajet aberrant (22 fois). Le siège des freins latéraux est déplacé en avant, au niveau de la canine ou en avant d'elle.

Au maxillaire supérieur, le frein médian est augmenté en longueur, épaissi et parfois dédoublé, mais il ne se prolonge pas entre les incisives ; les freins latéraux sont également hypertrophiés et dédoublés en plusieurs branches, soit parallèles, soit divergentes ; une ou plusieurs branches peuvent être prolongées par un sillon alvéolaire, réalisant parfois de véritables fissures du rebord alvéolaire (10 fois sur 88) ; dans les formes graves, ces sillons s'étendent jusqu'à la voute et jusqu'au voile ; ce dernier peut être divisé (23 fois sur 88) ; déchiqueté (entraînant parfois des troubles de phonation) ; il est même des cas très rares où on a signalé l'absence de luette.

La division palatine, quand elle existe (31 fois sur 88) est de forme irrégulière, très différente de la division palatine isolée absolument rectiligne et médiane.

Au maxillaire inférieur, les freins sont encore plus anormaux ; situés très en avant dans la région de l'incisive latérale, ils sont plus hauts, plus larges, plus nombreux et de multiplient parfois jusqu'à la ligne médiane ; dans les formes graves, ils sont prolongés sur la crête alvéolaire par des

sillons (8 fois sur 88) ; ils peuvent se réunir en arrière de la crête alvéolaire et se continuer avec le frein lingual qui est très épais.

b) des anomalies de la langue :

Elles se retrouvent dans 68 cas sur 88

- la pointe peut être fendue dans le prolongement des freins latéraux et prend un aspect bifide (19 fois sur 88),
- l'existence de fentes sur les bords latéraux lui donne un aspect polylobé (55 fois sur 88) avec 3, 4, 5 lobes,
- la protraction de la langue peut être limitée (17 fois sur 88), également appelée ankylose dans certaines observations ; au maximum, la langue peut être incomplètement différenciée du plancher buccal (38),
- les tumeurs linguales, fibreuses, jaunes ou chamois, ont été trouvées dans 29 cas sur 88 ; elles siègent au niveau de la pointe et des bords latéraux, de taille variable (quelques millimètres à quelques centimètres) ; histologiquement, DOEGE (10) trouve des tumeurs faites de glandes muqueuses et de foyers de tissu musculaire lisse dans un stroma conjonctif, BEDOYA (2) un mélange de tissu adipeux, conjonctif et glandulaire ; VAILLAUD (45) et DODGE (9) une structure d'hamartome.

c) des anomalies du palais

En dehors de celles mentionnées plus haut (division du palais osseux, division du voile, lésions de la luette), un aspect ogival s'observe 7 fois sur 88 ; le palais osseux peut également être divisé en plusieurs segments antéropostérieurs par des

crêtes ou des incisures latérales (45).

d) des anomalies dentaires (38 fois sur 88)

Il s'agit d'anomalies du nombre (30 fois), de position (21 fois), plus rarement de forme (5 fois). Pour le détail de ces malformations, nous empruntons la description de PAPILLON-LEAGE et PSAUME (33).

"au maxillaire supérieur, un bloc dentaire antérieur incisif
"ou incisivo-canin peut être isolé par 2 diastèmes latéraux ;
"les incisives latérales peuvent être en linguo position et
"en distolinguo rotation marginale ; elles peuvent être absentes
"ou parfois dédoublées ; les canines présentent les malforma-
"tions les plus importantes, elles peuvent être en infraclusion
" ou séparées de leurs voisines incisive ou prémolaire par un
"espace qui les sépare ou non du bloc antérieur.

"Au maxillaire inférieur, les incisives latérales peuvent être
"absentes ; le bloc des incisives centrales est isolé en version
"latérale ou en légère rotation et souvent latéralisé, le point
"incisif médian étant déplacé latéralement."

Ces malformations peuvent entraîner un trouble de l'articulé dentaire et une malocclusion. On a signalé par ailleurs la possibilité d'observer une hypoplasie de l'émail, une fragilité marquée avec des caries de siège anormal, un déchaussement alvéolaire.

e) accessoirement, des fistules sous muqueuses, labiales inférieures, existent dans la région des brides (9 fois sur 88).

Tableau I : SYNDROME de PAPILLON-LEAGE et PSAUME (ou OFD I)

Manifestations endo buccales

	<u>Formes sporadiques</u>	<u>Formes familiales</u>	<u>TOTAL</u>
	42	46	88
Manifestations endo buccales	42	43	85
Anomalies des freins	38	34	72
hypertrophiés	30	14	44
dédoublés	6	3	9
divisés	5	5	10
de trajet aberrant	15	7	22
Anomalies de la langue	37	31	68
bifide	11	8	19
polylobée	35	20	55
tumeur	11	18	29
ankylose	11	6	17
Anomalies du palais	30	24	54
palais ogival	3	4	7
division du palais osseux	20	11	31
division du voile	18	5	23
Anomalies des dents	22	16	38
nombre	18	12	30
forme	2	3	5
position	12	9	21
hypoplasie de l'émail	2	1	3
Fissure du rebord du maxillaire supérieur	8	2	10
Fissure du rebord du maxillaire inférieur	6	2	8
Fistule	8	1	9

B) MANIFESTATIONS CRANIO-FACIALES(tableau II page 28)

Elles se retrouvent dans 60 cas sur 88.

PAPILLON-LEAGE et PSAUME observent une tendance générale à une ectasie de la voute avec hypoplasie de la base.

Elles peuvent donner au visage un aspect asymétrique, dû à une bosse frontale volumineuse (21 fois sur 88), parfois médiane, le plus souvent latérale. Le niveau du plancher de l'orbite est parfois abaissé d'un côté, par rapport à l'autre ; une hypoplasie du maxillaire supérieur et du malaire, rarement observée (5 fois sur 88) réalise un aspect applati du visage ; l'hypoplasie du maxillaire inférieur est mentionnée 9 fois. L'hypertélorisme noté par PAPILLON-LEAGE et PSAUME (33) également appelé dystopie des canthi par GORLING et PSAUME (18) se retrouvent dans 30 cas sur 88, la distance intercaronculaire dépassant 35 mm. L'épicanthus est rare.

Les anomalies nasales sont relativement fréquentes (34/88) ; elles consistent en :

- un élargissement de la base (8/88) qui, joint à l'hypertélorisme et à la bosse frontale, contribue à donner à la voûte crânienne un aspect ectasique,
- une hypoplasie des ailes, anomalie le plus souvent rencontrée (28/88), qui donne au nez un aspect busqué,
- la pointe est beaucoup plus rarement atteinte (3/88). La lèvre supérieure peut être plus étroite que normalement et fissurée dans le prolongement du frein vestibulaire médian supérieur (27/88), ou simplement plus étroite sans fissure (6/88) ; la lèvre inférieure peut être également fissurée, mais beaucoup plus rarement.

Tableau II : SYNDROME de PAPILLON-LEAGE et PSAUME (ou OFD I)

Manifestations cranio faciales

	<u>Formes sporadiques</u>	<u>Formes familiales</u>	<u>TOTAL</u>
	42	46	88
Manifestations cranio faciales	37	23	60
Anomalies de la face	32	22	54
- hypertélorisme	14	16	30
- anomalies du nez	19	15	34
. élargissement de la base	4	4	8
. hypoplasie des ailes	17	11	28
. pointe anormale	3	0	3
- lèvre supérieure étroite	6	0	6
- lèvre supérieure fissurée	15	12	27
- hypoplasie malaire	2	3	5
- hypoplasie du maxillaire inférieur	6	3	9
Bosse frontale	9	12	21

C) ANOMALIES DES EXTREMITES (tableau III page 30)

Elles font partie de la définition du syndrome oro facio digital ; néanmoins, elles peuvent manquer, notamment dans certaines formes familiales (où il existe par ailleurs suffisamment d'autres signes du syndrome pour considérer un diagnostic comme positif chez certains membres d'une famille où il existe des cas typiques). Les malformations des mains sont beaucoup plus fréquentes (66 fois sur 88 cas) que celles des pieds (17/88). Les aspects les plus variés s'observent : avant tout la clinodactylie (36/88), puis la syndactylie (25/88) et la brachydactylie (24/88) ; la polydactylie est très rare (3/88) ainsi que la camptodactylie (2/88).

La main peut prendre un aspect en trident.

Au niveau des pieds, les anomalies sont beaucoup plus rares (17/88) ; il s'agit de :

- brachydactylie (5/88)
- syndactylie de tous degrés (11/88)
- polydactylie (6/88).

Nous insisterons un peu plus sur l'aspect des polydactylies observées dans le syndrome OFD I (en effet, une des caractéristiques du syndrome OFD II est de présenter une polysyndactylie bilatérale du gros orteil, comme nous le reverrons).

Sur les 6 cas de polydactylie trouvés dans ces 88 observations d'OFD I :

- CRAUSTE (6) signale un orteil surnuméraire
- FUHRMAN et COLL (16) rapportent une polydactylie rudimentaire
- REINWEIN et COLL (38) mentionnent également une polydactylie chez une fille dont la famille présentait 6 cas de syndrome OFD I sur 4 générations (cf. arbre généalogique p.54)

Tableau III - SYNDROME de PAPILLON-LEAGE et PSAUME (ou OFD I)

Anomalies des extrémités

	<u>Formes sporadiques</u>	<u>Formes familiales</u>	<u>TOTAL</u>
	42	46	88
Anomalies des doigts :	34	32	66
brachydactylie	11	13	24
syndactylie	12	13	25
clinodactylie	12	24	36
camptodactylie	0	2	2
polydactylie	2	1	3
Anomalies des orteils	10	7	17
brachydactylie	3	2	5
syndactylie	5	6	11
polydactylie	5	1	6

- KAPLAN (24) note des cicatrices au bord interne de chaque pied, correspondant à une polydactylie opérée
- BEDOYA (2) trouve un orteil surnuméraire au bord interne et externe de chaque pied chez une fille décédée à l'âge de 18 heures et qui présente en outre des malformations viscérales multiples
- DODGE (10) signale un gros orteil double et syndactyle au pied droit avec 2 squelettes à l'examen radiologique.

D) AUTRES SIGNES RENCONTRES (tableau IV page 33)

- Les anomalies radiologiques ont été étudiées particulièrement par SCHWARZ et FISH (42), elles intéressent essentiellement l'extrémité céphalique et les extrémités des membres :
 - . les os courts des métacarpes, métatarses et phalanges apparaissent irréguliers, courts et épais, des lésions d'ostéoporose peuvent être notées ;
 - . le crâne présente une tendance à l'ectasie de la voûte qui peut être épaissie ; l'élévation de la lame criblée et des petites ailes du sphénoïde donne un aspect escarpé à la fosse antérieure ; le plancher de la fosse postérieure peut être abaissé ; l'augmentation de l'angle nasion-selle-basion (normal = 131°) a été mentionnée 13 fois sur 88 cas ;
 - . les branches montantes du maxillaire inférieur peuvent être raccourcies et le corps asymétrique ;
 - . par ailleurs, la maturation osseuse est normale ; les os longs, la colonne vertébrale et le bassin sont normaux.

- Les signes cutanés sont relativement fréquents. PAPILLON-LEAGE et PSAUME (33) ainsi que GORLIN et PSAUME (18) signalent l'aspect granuleux de la face que l'on retrouve 12 fois sur 88 cas, l'alopecie diffuse (26/88) ainsi que la sécheresse des cheveux et du cuir chevelu (11/88). GORLIN et PSAUME mentionnent également un état séborrhéique de la région malaire qui est très rare (4/88) et une fois des kystes épidermoïdes sur la peau de l'oreille.
- Le tremblement de type familial signalé par PAPILLON-LEAGE et PSAUME est rare (5 fois sur 88).
- Les anomalies cérébrales sont également rarement décrites (5 fois sur 88)
 - . 1 hygrome sous dural (18)
 - . 1 hydranencéphalie (40)
 - . 1 hydrocéphalie (40)
 - . 1 hypoplasie cérébrale avec encéphalocèle (44)
 - . 1 immaturité cérébrale (2).
- Le retard mental a été trouvé une fois sur deux par PAPILLON-LEAGE et PSAUME, dans 40 % des cas par GORLIN et PSAUME ; dans notre statistique on note 33 cas de retard mental sur 88 ; l'importance de ce déficit est difficile à systématiser car les données fournies par la littérature ne sont pas homogènes : dans la plupart des cas, on est en présence de renseignements concernant le développement mental à un moment donné, sans connaître le devenir des enfants atteints ; d'autre part, il n'y a pas d'échelle de référence commune pour apprécier le degré d'atteinte. Parmi les facteurs étiologiques, en plus des malformations cérébrales, rares, il faut tenir compte d'un éventuel déficit de l'élocution et de l'audition, ainsi que des facteurs d'environnement familial et social. D'une manière générale, le retard mental varie de la débilité légère à une atteinte des plus sévères.
- Les malformations viscérales sont très rares

TABEAU IV - SYNDROME de PAPILLON-LEAGE et PSAUME (ou OFD I)

Autres signes

	<u>Formes</u> <u>sporadiques</u>	<u>Formes</u> <u>familiales</u>	<u>TOTAL</u>
	42	46	88
Ectasie de la voûte	9	12	21
Augmentation de l'angle nasion-selle-basion	5	8	13
Anomalie du système nerveux	15	22	37
Retard mental	11	22	33
Tremblement	3	3	6
Anomalie cérébrale	4	0	4
Alopécie	15	11	26
Sécheresse du cuir chavelu ou/et des cheveux	7	4	11
Peau granuleuse	6	6	12
Séborrhée malaire	2	2	4
Malformations viscérales	3	0	3

BEDOYA (2) relate l'observation d'une fillette morte à l'âge de un jour et qui présentait, outre des signes très importants de syndrome OFD I, des malformations viscérales multiples : immaturité cérébrale, malformation cardiaque complexe, anomalies utéro vaginales, digestives (absence de vésicule biliaire), osseuses (du type ALBERS-SCHONBERG). BORBOLLA (3) décrit une cardiopathie congénitale (tétralogie de FALLOT).

TUCKER et COLL (44) rapportent le cas d'une fillette morte à l'âge de 2 heures, qui présentait une polykystose hépato rénale en plus d'une hypoplasie cérébrale avec encéphalocèle.

En résumé, le syndrome OFD I se caractérise essentiellement par sa survenue chez les sujets féminins (les hypothèses du mode de transmission héréditaire seront envisagées ultérieurement dans le chapitre traitant de l'étiologie).

Cliniquement, les signes endo buccaux sont quasi constants (manquant exceptionnellement dans quelques formes familiales), concernant :

- les freins buccaux (hypertrophie, multiplicité)
- la langue (aspect polylobée, tumeur)
- le palais (division palatine)
- les dents (souvent anomalies de nombre et de position) ;

Les manifestations cranio faciales se retrouvent dans les 2/3 des cas, intéressant principalement la face (nez et lèvre supérieure), secondairement le crâne (bosse frontale).

Au niveau des extrémités, les signes prédominent aux mains (2/3 des cas) : il s'agit surtout de brachydactylie, clinodactylie et syndactylie ; la polydactylie est plus rare.

L'examen radiologique montre une tendance à l'ectasie de la voûte, avec élargissement de l'angle nation-selle-basion, une hypoplasie de la mandibule et un aspect raccourci et épaissi des os courts des extrémités.

Parmi les autres signes, on trouve avec une certaine fréquence un retard mental (38 % des cas), une alopécie (30 %), plus rarement un tremblement, une sécheresse du cuir chevelu et des cheveux, une peau granuleuse.

Le SYNDROME de MOHR
(ou SYNDROME OFD II de RIMOIN et EDGERTON)

En 1967, RIMOIN et EDGERTON (39) proposaient, sous le titre de "Hétérogénéité clinique et génétique dans les syndromes OFD", de distinguer deux syndromes différents ;

- le syndrome OFD I, classique
- le syndrome OFD II ou syndrome de MOHR (du nom de l'auteur qui, le premier, décrit des manifestations oro facio digitales chez un garçon (30).

Nous reproduisons ci-dessous les tableaux comparatifs établis par ces deux auteurs pour séparer les deux syndromes :

1. Malformations communes aux syndromes OFD I et II (d'après RIMOIN et EDGERTON)

- langue polylobée
- nodule de la langue
- lèvre fissurée
- palais ogival ou fissuré
- hypertrophie des freins
- élargissement de la racine du nez
- dystopie des canthus
- brachydactylie, clinodactylie, syndactylie, polydactylie

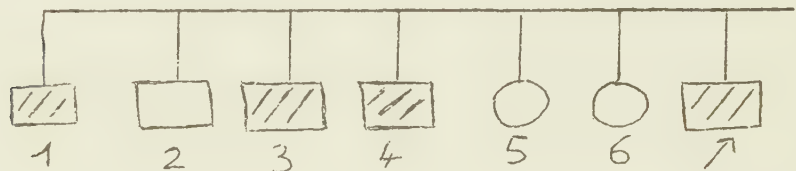
2. Différences entre les deux syndromes (d'après RIMOIN et EDGERTON)

	OFD I	OFD II
Hérédité	dominante liée à l'X	récessive autosomique
Sexe	sujet féminin seulement	sujets féminin et masculin
Rebord alvéolaire	épais	normal
Dentition	absence des incisives latérales	normale ou absence des incisives centrales
Nez	hypoplasie des ailes	large ; pointe bifide
Mandibule	hypoplasie des branches	hypoplasie du corps
Cheveux	rares et fins	normaux
Peau	granuleuse et lésion papuleuse	normale
Doigts	polysyndactylie non présente de façon bilatérale	polysyndactylie bilatérale
Squelette	plages réticulées, irrégulières des os courts tubulaires	irrégularités métaphysaires
Audition	normale	trouble de conduction

Si nous pensons, comme RIMOIN et EDGERTON, qu'il est possible de distinguer plusieurs syndromes OFD, les critères différentiels cliniques proposées ne semblent pas tous justifiés, car reposant sur des nuances trop fines. Plus que des signes différents, nous estimons que la justification d'un syndrome OFD II repose sur l'association, constante ou très fréquente, de certains signes que l'on retrouve dans l'OFD I (sauf la polysyndactylie du gros orteil) ; l'argument majeur du syndrome OFD II demeure le caractère héréditaire (récessif autosomique) et la distribution sexuelle (garçons et filles).

Nous avons recueilli 7 observations (4 - 29 - 30 - 39) correspondant au syndrome OFD II. Nous dresserons un tableau (Tableau V page 39) des signes cliniques qu'ils présentent avant d'insister sur les manifestations qui permettent de distinguer l'OFD II.

- le cas 1 (29) est un cas sporadique décrit chez un garçon dans une fratrie de deux (une soeur normale). Le sexe chromatinien est négatif et le caryotype normal ; les auteurs ne peuvent expliquer la survivance de ce cas dans une maladie considérée jusqu'alors comme léthale chez le garçon,
- les cas 2 et 3 concernent la famille que nous avons étudiée,
- les cas 4 et 5 (39) représentent les enfants rapportés par RIMOIN et EDGERTON,
- le cas 6 (30) a été décrit par MOHR en 1943 ; il s'agit d'un garçon atteint dans une fratrie de 7 dont trois autres membres ont présenté des malformations.



1. mort à 6 mois ; il avait 3 doigts syndactyles à la main gauche (3ème et 4ème doigt avec un doigt surnuméraire entre les deux et une langue polylobée.
 3. décédé à 6 mois ; il présentait une fente palatine, une langue courte mais non polylobée.
 4. décédé à 1 jour ; il présentait une langue courte et polylobée, un doigt surnuméraire à la main gauche (6ème doigt sans squelette).
- le cas 7 (4) est apparenté au précédent (cf. arbre généalogique page 60) et a été décrit dans une fratrie de deux garçons.

Tableau V - SYNDROME OFD II

C A S	1	2	3	4	5	6	7	TOTAL
Sexe	□	○	□	□	○	□	□	
Freins hypertrophiés	+	+		+	+			4
Langue polylobée	+		+	+	+	+	+	6
Tumeur linguale	+	+	+	+	+	+	+	7
Palais ogival	+	+		+		+	+	5
Division palatine					+			1
(de nombre			+	+	+			3
Anomalies dentaires {de forme				+				1
(de position		+						1
Fissure du maxillaire supérieur	+							1
Hypertélorisme	+	+		+	+			4
(base élargie		+						1
Anomalies du nez {ailes hypoplasées	+	+						2
(pointe anormale				+	+			2
Lèvre supérieure fissurée	+			+	+			3
Hypoplasie malaire				+	+			2
Hypoplasie du maxillaire inférieur				+	+			2
Bosse frontale	+	+	+					3
(brachydactylie				+	+	+		3
(syndactylie	+	+			+	+		4
Anomalies des doigts (clinodactylie		+		+	+	+		4
(polydactylie	+	+	+				+	4
(syndactylie	+	+	+	+	+	+	+	7
(Clinodactylie					+			1
Anomalies des pieds (polydactylie	+	+	+	+	+	+	+	7
(duplication du gros orteil	+	+	+	+	+	+	+	7
Retard mental	+	+	+			+	+	4
Alopécie	+		+					2
Séborrhée malaire	+							1

- En ce qui concerne les manifestations endo buccales, les anomalies des freins buccaux ont été retrouvés 4 fois sur 7 ; elles sont relativement moins importantes que celles observées dans le syndrome OFD I ; il s'agit essentiellement d'une hypertrophie modérée, sans dédoublement, division ou trajet aberrant ; les conséquences de cette atteinte discrète sont :

- un palais le plus souvent intact (un seul cas de division palatine) ;
- un rebord alvéolaire peu touché (une fois) ;
- les anomalies de la langue sont constantes : l'aspect polylobé s'observe 6 fois sur 7 et correspond à celui constaté dans l'OFD I ; les tumeurs linguales sont constantes et ne présentent aucun caractère distinctif de celles rencontrées dans l'OFD I ;
- les lésions dentaires (4 fois sur 7) intéressent avant tout le nombre (3 fois), accessoirement la forme et la position (une fois chaque) ;
- les manifestations cranio faciales sont les mêmes que dans l'OFD I et se retrouvent dans les mêmes proportions ;
- les anomalies des extrémités sont plus intéressantes à considérer :

. elles sont constantes aux mains : la syndactylie s'observe 4 fois sur 7 (22/88 dans l'OFD I), la polydactylie 4 fois sur 7 (3 fois seulement sur 88 dans l'OFD I) ; on trouve aussi la brachydactylie (3 fois sur 7) et la clinodactylie (4 fois sur 7),

. elles sont également constantes aux pieds : on retrouve toujours la polydactylie et surtout la polysyndactylie

bilatérale du gros orteil : en effet, le gros orteil est dédoublé, élargi avec deux ongles, présente une incurvation en dedans, créant un élargissement important de l'espace le séparant du deuxième orteil ; radiologiquement, on note un volumineux premier métatarsien d'où partent deux squelettes complets de premier orteil (la polydactylie a été trouvée 6 fois dans l'OFD I, mais l'aspect particulier de duplication syndactyle bilatérale du gros orteil n'a jamais été observé).

Parmi les autres signes, le retard mental est fréquent (5 fois sur 7), généralement important ; seuls les enfants décrits par RIMOIN et EDCERTON en étaient indemnes ; l'alopecie est notée 2 fois sur 7 et la séborrhée de la région malaire une fois.

Le caryotype, fait 5 fois sur 7, est normal.

En résumé, le syndrome OFD II se caractérise par :

- sa survenue chez les filles et les garçons
- la présence constante de :
 - polysyndactylie bilatérale du gros orteil,
 - anomalie des doigts
 - tumeur linguale
- la fréquence des anomalies cranio faciales et du retard mental
- l'importance relativement moindre des signes endo buccaux, en dehors de l'atteinte linguale (hypertrophie modérée

des freins buccaux ; palais et rebord alvéolaire peu touchés).

Le diagnostic d'OFD II est facile chez les garçons et chez les filles quand elles font partie d'une fratrie où il y a des garçons atteints(cas 2 et 5) ; par contre, il serait plus difficile chez la fille quand il s'agit d'un cas sporadique ou d'une fratrie où il n'y a que des filles atteintes ; il faut alors exiger la présence des signes constamment retrouvés dans l'OFD II, singulièrement la polysyndactylie bilatérale du gros orteil ; néanmoins, sur les 88 cas de syndrome oro facio digital I que nous avons observés, aucun ne présentait un tableau complet pouvant faire envisager un OFD II.

CAS DIFFICILES à CLASSER

A côté des deux catégories de malades que nous venons d'envisager, on trouve des observations de garçons atteints de troubles oro facio digitaux qu'il est difficile de classer dans l'une ou l'autre catégorie :

en 1965, WAHRMAN et COLL (47) en colligeaient 6 cas,

en 1966, KOBERG et SCHETTLER (25) en décrivaient 2 autres.

Nous dresserons un tableau de ces 8 cas (10 - 22 - 23 - 25 - 26 - 47) et nous les discuterons : (tableau VI page 45).

- le cas 1 (22) présente des anomalies de la langue, des dents et du rebord alvéolaire inférieur, ces anomalies ne sont pas suffisantes pour le faire entrer dans le cadre de l'un des deux syndromes OFD .
- le cas 2 (10) a été décrit dans une famille où il y avait 15 filles atteintes du syndrome OFD I ; il ne présente que quelques anomalies discrètes des freins buccaux, qui sont probablement une simple coïncidence.
- les cas 3 et 4 (23) se rapportent à deux frères : le premier avait un strabisme, une langue festonnée, une malformation palatine et un 6ème doigt à chaque main, résequé par le médecin traitant à la naissance ; cet enfant mourut à l'âge de six mois subitement. Le deuxième montrait une langue et des lèvres festonnées, une gencive munie de multiples petites excroissances ; la luette était absente et il existait un 6ème doigt à chaque main ; il présentait en outre des anomalies oculaires (microphthalmie, colobome de la papille droite avec lésion de type chorio rétinite). Il mourut à l'âge de six semaines.

nes. Il ne semble pas que ces deux cas puissent entrer dans le cadre du syndrome OFD I ou OFD II.

- le cas 7 (25) ne présente que des anomalies discrètes : freins dédoublés, fissure de la lèvre supérieure, hypertélorisme.
- les cas 5 et 6 (26-47) sont plus intéressants à considérer : ils présentent un tableau clinique complet de syndrome OFD avec : hypertrophie des freins, langue polylobée, tumeur linguale, atteinte du palais et des dents, hypertélorisme, anomalies du nez et de la lèvre supérieure, atteintes des doigts et des orteils, retard mental, alopecie ; ils présentaient en outre des anomalies cérébrales (cas 5 : arhinencéphalie et ptrencephalie ; cas 6 : agénésie du corps calleux) ; mais contrairement à ce que l'on observe habituellement dans les syndromes OFD I et II où le caryotype est normal, dans ces deux cas, il existe une formule chromosomique avec 47 chromosomes (l'interprétation sera envisagée plus loin au chapitre de cytogénétique).
- Quant au cas 8 (25), il s'agit d'un garçon qui présente un tableau clinique, qui le classerait dans le syndrome OFD I, avec : hypertrophie et dédoublement des freins, langue bifide, anomalies du palais et des dents, de la face et des doigts, les données du caryotype ne sont pas fournies.

TABLEAU VI - CAS DIFFICILES A CLASSER

C A S	1	2	3	4	5	6	7	8
Freins hypertrophiés		+			+			+
Freins dédoublés		-					+	+
Langue bifide								+
Langue polylobée	+		+	+	+	+		
Tumeur linguale						+		
Ankylose linguale	+				+			
Palais ogival	+				+			
Division palatine							+	+
Anomalies dentaires		(nombre				+		+
		(forme	+					+
		(position	+			+		+
		(hypoplasie de l'émail				+		+
Fissure du rebord alvéolaire supérieur	+							+
Fissure du rebord alvéolaire inférieur	+							
Hypertélorisme					+	+	+	+
Anomalie du nez						+		+
Lèvre supérieure fissurée			+	+	+	+	+	+
Bosse frontale					+	+		
Anomalies des mains		(brachydactylie				+		+
	+	(syndactylie			+	+		
		(clinodactylie						
		(polydactylie	+	+				
Anomalies des pieds		(brachydactylie					+	
		(syndactylie			+			
		(polydactylie			+			
		(polysyndactylie du gros orteil			+	+		
Retard mental					+	+		
Anomalie cérébrale					+	+		
Alopécie					+	+		
Caryotype anormal					+	+		

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Très peu d'autres anomalies peuvent être discutées en présence d'un syndrome OFD caractéristique. Il faut néanmoins éliminer :

1) Des anomalies strictement buccales :

- l'hypertrophie du frein médian supérieur avec bec de lièvre sans anomalie linguale,
- la brièveté du frein de la langue, qui est toujours mince,
- les freins supplémentaires des ébauches de bec de lièvre sont très minces, situés en avant de la région incisive latérale et associés à une anomalie de la ligne cutanéomuqueuse,
- les anomalies de freins que l'on retrouve dans les anodonties sont plus localisées et les agénésies dentaires plus nombreuses.

2) Le syndrome oculo-dento-digital qui comporte :

- microphthalmie bilatérale,
- faciès particulier (allongement de l'étage inférieur, nez effilé avec ailes hypoplasiques, hypo ou hypertélorisme),
- syndactylie entre les 4ème et 5ème doigts ; camptodactylie,
- hypoplasie de l'émail dentaire.

C'est une affection très rare (une dizaine de cas rapportés).

Dans sa thèse (31), NGUYEN rapportait un cas qui présentait, outre les anomalies citées, des particularités peu connues ou absentes du syndrome :

- des anomalies radiologiques
- un microvoltage important et durable de l'E C G
- une atrophie cérébrale.

3) Le syndrome oto-palato-digital (11) avec :

- faciès particulier (hypertélorisme, élargissement de la racine du nez, "bouche de poisson", petite mandibule, bosses frontale et occipitale),
- fente palatine,
- anomalies des extrémités (pouces et gros orteils courts et spatulés ; écart exagéré entre le pouce et les autres doigts, entre le gros orteil et les autres ; clino et syndactylie),
- angle nasion-selle-basion refermé (entre 112 et 122°),
- coxa valga ; anomalies vertébrales, retard de l'ossification.

Ce syndrome se transmettrait selon le mode récessif autosomique.

4) Autres syndromes touchant la tête et les extrémités (43)

- Acrocéphalosyndactylie d'APERT :
 - . crâne en hauteur, aplati en arrière et saillant dans la région frontale antérieure,
 - . voûte palatine haute avec luvette bifide,

- . syndactylie symétrique des 4 extrémités,
 - . hypertélorisme ; anomalies oculaires,
 - . dents normales habituellement, mais possibilité de dents surnuméraires ou monstrueuses ; rebord alvéolaire pathologique,
 - . arriération mentale
- Dysostose cranio faciale de CROUZON qui n'est peut-être qu'une variante du syndrome d'APERT, ne comportant pas d'anomalie digitale,
- Dysostose acrofaciale de WEYERS :
- . fente du maxillaire inférieur
 - . fente du maxillaire supérieur souvent
 - . oligodontie et diastème médian
 - . polyphalangie libre ou syndactyle, avec absence de la dernière phalange des doigts surnuméraires
- Trisomie 13 - 15 :
- . polydactylie
 - . arriération mentale ; surdité
 - . crise convulsive
 - . fente palatine et labiale

- . anomalies oculaires diverses

- . hémangiome plan de la région occipitale ou sacrée

- Ankylose linguale congénitale :

- . la langue a un développement normal, mais elle est verticale et soudée aux deux berges d'une fente palatine médiane,

- . anomalies des extrémités : absence de doigt ou d'orteil ; syndactylie.

DISCUSSION ETIOLOGIQUE

FREQUENCE

La fréquence du syndrome oro-facio-digital est difficile à estimer.

PAPILLON-LEAGE et PSAUME avaient trouvé 8 cas dans l'étude de 500 divisions palatines ; GORLIN et PSAUME (18) donnent une fréquence de 12 pour 1.000 divisions palatines ; RUESS et COLL (40) estiment que la fréquence est comprise entre 8 et 16 cas d'OFD pour 1.000 divisions palatines, mais ils pensent que cette estimation est probablement inférieure à la réalité, car le syndrome OFD a été récemment reconnu comme une entité nosologique et certains cas peuvent avoir été méconnus.

WAHRMAN et COLL (47) tirent des arguments pour l'estimation de cette fréquence des travaux de STIEGLER et BERRY. Ces derniers étudièrent 164 cas de division palatine. Parmi les sujets présentés, 63 étaient du sexe féminin et 101 du sexe masculin. Ils trouvèrent, en plus de la division palatine, une langue polylobée dans 4 cas, exclusivement féminins ; aucun garçon n'avait de langue polylobée. Ils ne faisaient pas état, dans ces 4 cas, d'autre signe d'OFD, néanmoins, en admettant que ces cas présentaient un syndrome OFD, au lieu de la fréquence citée plus haut, comprise entre 8 et 16 cas pour 1.000 divisions palatines, on trouve une fréquence de 24 pour 1.000 divisions (65 % en ne tenant compte que des filles atteintes de division palatine).

WAHRMAN et COLL (47), en acceptant le pourcentage de 15 cas d'OFD pour 1.000 divisions palatines, et une fréquence pour la division palatine de 1,5 pour 1.000 naissances, trouvent le nombre de 0,0225 OFD pour 1.000 naissances.

AGE DES PARENTS

PAPILLON-LEAGE et PSAUME avaient noté dans leurs premiers cas une élévation de l'âge des deux géniteurs. Cette notion n'a pas été confirmée. D'une manière générale, RUESS et COLL (40) trouvent pour le père un âge compris entre 21 et 43 ans, avec une moyenne de 30 ans ; pour la mère, la distribution est comprise entre 17 et 36 ans, avec une moyenne de 24 ; l'âge des parents est donc celui de la population générale et n'a aucune incidence sur la survenue d'un syndrome OFD.

GENETIQUE

Si le caractère héréditaire de l'affection est bien établi actuellement, l'accord n'est pas fait quant au mode de transmission. Plusieurs familles (cf arbres généalogiques pages 54 et 55) suivies ont été étudiées sur plusieurs générations par GORLIN et PSAUME (18), RUESS et COLL (40), DOEGE et COLL (10), REINWEIN et COLL (38), VAILLAUD et COLL (45). Néanmoins, les cas sporadiques sont aussi fréquents que les formes familiales (1 cas sur 2).

L'hypothèse d'une aberration chromosomique avait été soulevée par PATAU et COLL (34). Ces auteurs avaient observé, chez une femme et sa fille, toutes deux atteintes d'OFD, une anomalie structurale de l'un des bras d'un chromosome 1, qui paraissait anormalement long, l'autre étant de dimensions normales. Ils proposaient l'explication suivante, sur des données uniquement morphologiques : l'augmentation de taille du chromosome n° 1 est due à l'insertion d'un matériel chromosomique d'origine inconnue (chromosome du groupe C ?), réalisant ainsi une trisomie partielle pour un chromosome de ce groupe. Mais 4 autres cas étudiés par ces mêmes auteurs avaient un caryotype normal. De ce fait, cette hypothèse ne se trouve pas vérifiée. Ainsi COOPER et HERNITS (5) estiment que l'anomalie chromosomique n'ayant été trouvée que dans 2 cas isolés et faisant défaut dans les autres cas examinés, ne peut avoir un rôle étiologique dans la détermination du syndrome clinique. De plus, l'origine du segment chromosomique intercalaire

attribué à un chromosome du groupe C par PATAU et COLL, ne peut pas être connue en l'absence d'une délétion visible d'un chromosome de ce groupe. COOPER et HERNITS donnent plusieurs exemples de génotypes $1q +$ trouvés chez des sujets atteints de phénotypes très variables (notamment un pseudo hermaphrodisme masculin), voire même normaux. Il s'agit, sans aucun doute, d'une variante de la normale du chromosome 1, trouvée occasionnellement dans la population générale. Cette anomalie, inconstante, n'expliquerait d'ailleurs pas l'atteinte exclusivement féminine. De plus, tous les caryotypes étudiés chez les sujets féminins atteints d'OFD sont normaux (9 - 10 - 16 - 27 - 35 - 44 - 45).

Plus intéressante est l'observation de KUSHNICK et COLL (26) : un garçon présentant les stigmates de l'OFD II (freins hypertrophiés, langue polylobée, anomalies crânio faciales, retard mental avec microcéphalie et porencéphalie, et surtout la polysyndactylie bilatérale du gros orteil) a un caryotype anormal : 47 chromosomes par présence d'un chromosome supplémentaire dont la taille et l'indice centrométrique le rapportent à un élément de la 1ère paire, tandis que les chromosomes sexuels sont normaux X Y et la chromatine sexuelle buccale négative. Bien que cette aneuploïdie puisse être interprétée différemment (47), les données fournies ne permettent pas de conclure à la présence d'un chromosome X supplémentaire. En 1954, dès leur première publication, PAPILLON-LEAGE et PSAUME ont avancé une explication génétique : caractère héréditaire ne se manifestant que dans le sexe féminin. L'atteinte exclusive des filles suggère le caractère léthal chez le garçon.

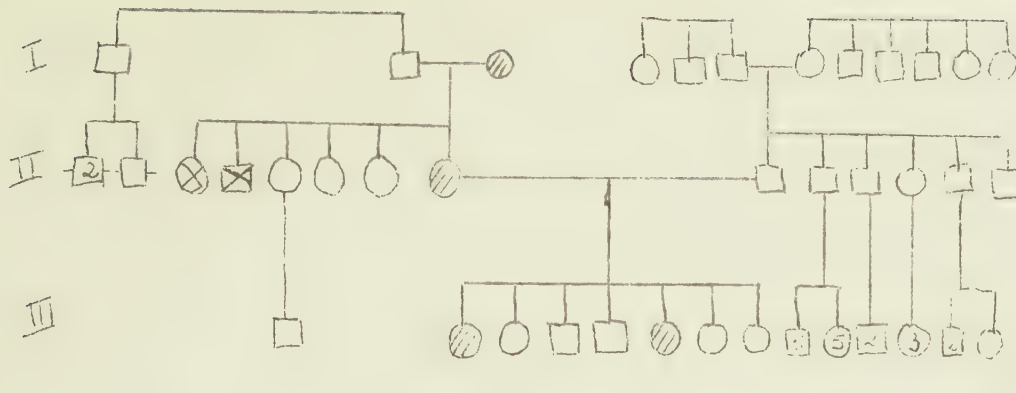
RUESS et COLL (40) ainsi que GORLIN et COLL (17) pensent que le syndrome implique une hérédité dominante. En faveur du caractère léthal chez le garçon, l'étude du "sex ratio" dans les familles observées par ces auteurs montre : 4 sujets féminins atteints, 10 sujets féminins normaux et 5 garçons normaux ; ce qui donne, dans cette courte série, un rapport filles/garçons $> 2/1$. DOEGE et COLL (10) envisagent un mode de transmission dominante, mais ils pensent que le choix ne peut pas être fait entre une hérédité dominante autosomique et une hérédité dominante liée au sexe, létale chez le garçon dans les deux

cas ; l'étude du "sex ratio" prouve le caractère léthal chez le garçon : dans l'observation familiale qu'ils rapportent, ils trouvent, sur 4 générations (cf. arbre généalogique page 55), 12 garçons vivants pour 21 filles dans les fratries atteintes, soit un rapport filles/garçons voisin de 2/1 ; si, par ailleurs ils supposent que les 8 avortements observés dans ces mêmes fratries concernaient des garçons, ils retrouvent le rapport normal de 1/1, ce qui serait le cas s'il n'y avait un facteur léthal dans la détermination du sexe des enfants vivants.

WAHRMAN et COLL (47) rapportent un cas d'OFD chez un garçon vivant ayant un syndrome de KLINEFELTER, 47 XXY ; l'homozygotie pour l'X leur permet de conclure que l'affection est transmise par un gène dominant lié à l'X, gène léthal à l'état récessif. La survie de ce garçon Klinefelterien XXY s'explique par la présence de 2 chromosomes X dont un seul est mutant. En proposant un réarrangement du caryotype du malade de KUSHNICK et COLL (26) ils s'autorisent à en proposer une explication identique, qui, pour notre part, nous semble peu convaincante (cf plus haut). MANDELL et COLL (29) décrivent un syndrome OFD chez un garçon à caryotype normal, isolé au sein d'une famille très nombreuse ; ils concluent que "jusqu'à ce que les raisons de la léthalité chez les garçons soient découvertes, l'explication de la survivance de notre cas ne peut être fournie ; l'existence de ce cas n'est pas en faveur de l'hypothèse de la léthalité absolue. Le caractère variable des signes cliniques chez les filles et la léthalité générale chez les garçons, avec un survivant occasionnel peuvent être considérés comme représentant deux modes d'expression du syndrome OFD dans les deux sexes. Les deux explications possibles sont les suivantes :

- hérédité due à un gène dominant autosomique avec expressivité différente dans les deux sexes,
- hérédité due à un gène incomplètement récessif lié à l'X, avec expressivité variable chez l'hétérozygote femelle et habituellement léthal chez l'hétérozygote mâle.

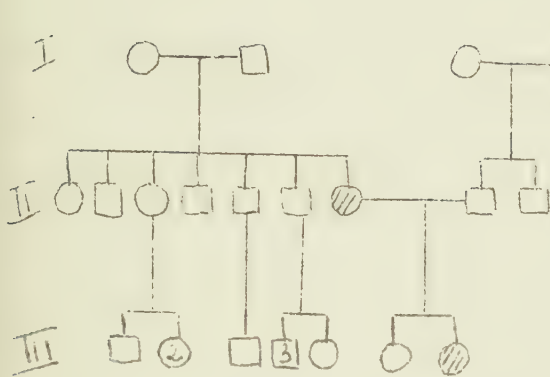
D'après RUESS et Coll.



● Syndrome caractéristique

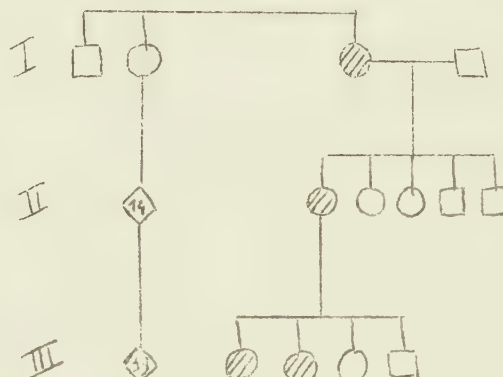
⊗ Mort-née; fille avec syndactylie aux deux pieds

□ Déficiency mentale



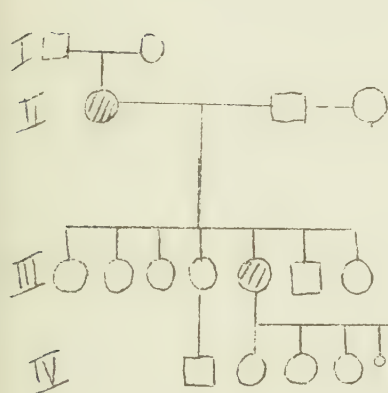
D'après RUESS et Coll.

Syndrome caractéristique ●



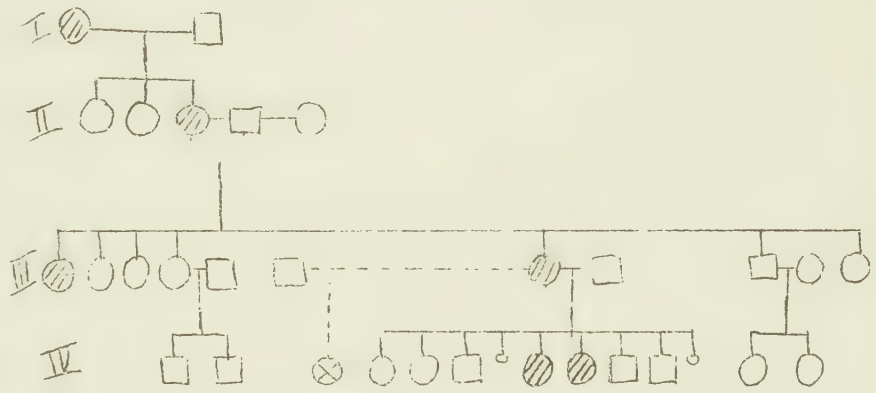
D'après GORLIN et PSAUME

Syndrome caractéristique ●



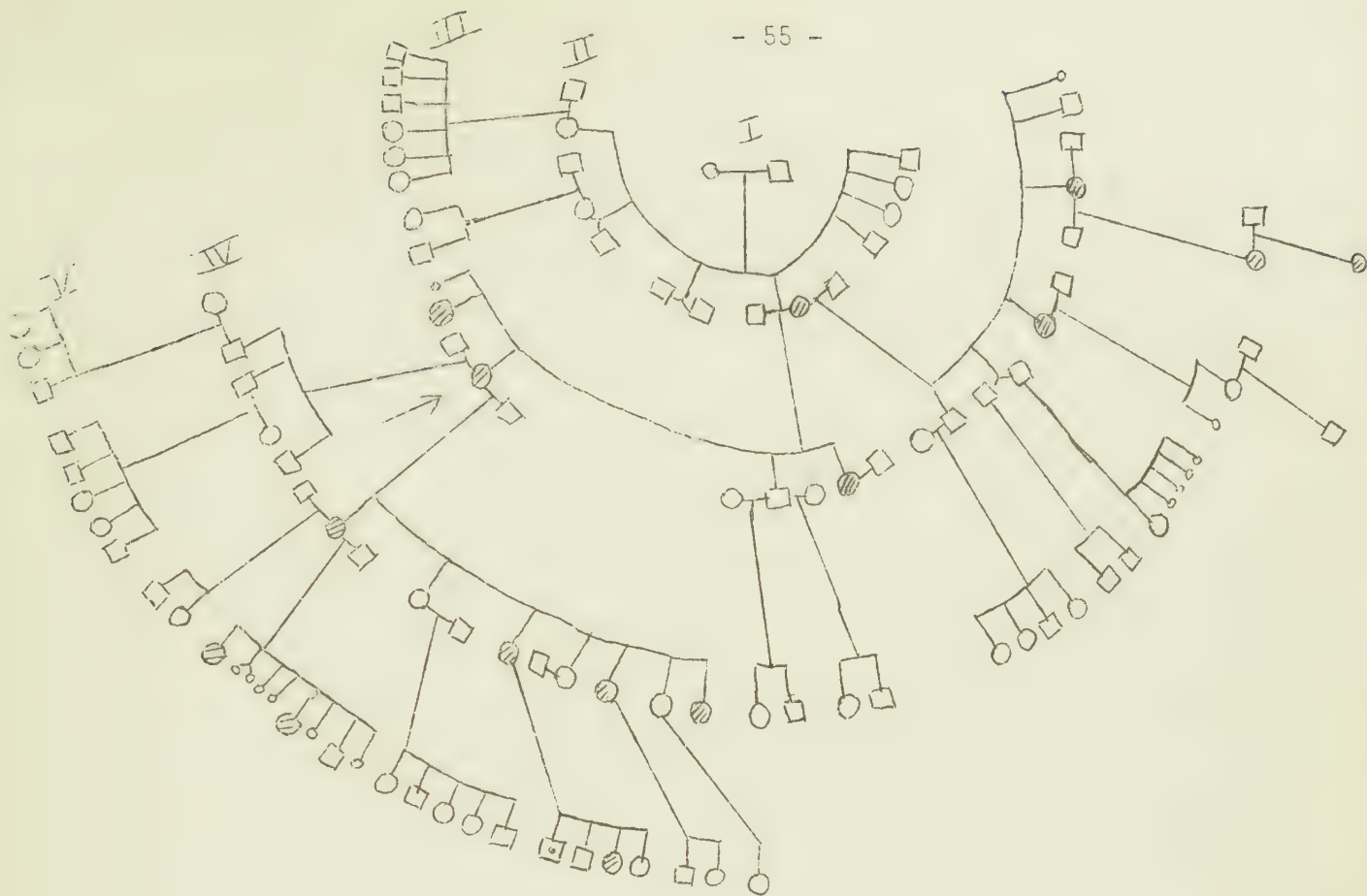
D'après FUHRMAN et Coll.

● Syndrome caractéristique



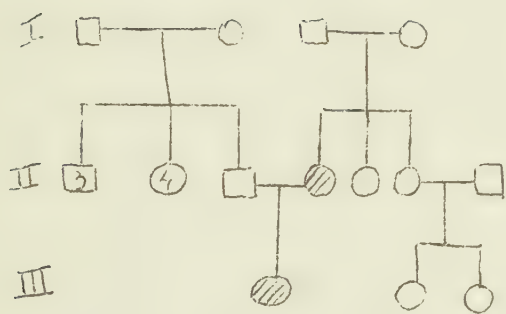
D'après REINWEIN et Coll.

● Syndrome caractéristique



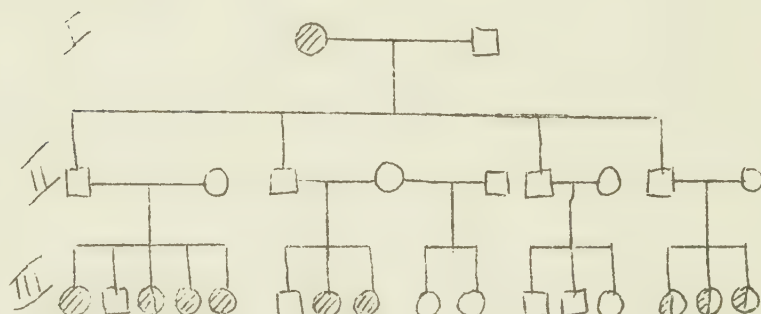
D'après DOEGE et COLL

- ⊙ Fille atteinte
- Syndrome O F D incertain



D'après LEJEUNE

- ⊙ Syndrome caractéristique



D'après VAILLAUD et COLL

- ⊙ Forme complète
- ⊙ Forme incomplète

RIMOIN et EDGERTON (39) en proposant la distinction de deux syndromes OFD envisagent également deux modes de transmission :

1) dans l'OFD I : hérédité dominante, liée à l'X
ou autosomique limitée au sexe

2) dans l'OFD II: hérédité récessive autosomique.

VAILLAUD et COLL (45) rapportant une histoire familiale où une grand-mère atteinte d'OFD aurait transmis la tare à 9 de ses petites filles, par l'intermédiaire de 3 fils phénotypiquement normaux, formulent l'hypothèse suivante : hérédité dominante liée au chromosome X avec "conducteurs masculins". Ils imaginent "que le gène est situé sur une portion de l'X pour laquelle il existe une portion du chromosome Y homologue, le gène porté par l'Y modifierait l'expression du gène taré porté par l'X. Lorsque le gène modificateur est absent ou insuffisant, il y a élimination de l'embryon masculin. Ainsi pourrait s'expliquer l'existence de conducteurs masculins, transmettant la tare à toutes leurs filles".

Cette hypothèse ne peut pas être retenue : les études cytologiques de la méiose musculaire ont démontré que l'appariement de l'X et de l'Y n'existait pas et que la présence de segments homologues de ces chromosomes, longtemps supposée, ne pouvait plus être soutenue. Pour notre part, de l'étude des observations de la littérature et de la nôtre, on peut tirer les conclusions suivantes :

1)		Filles	Garçons
Formes sporadiques 49	Type I	42	4
	Type II		3
Formes familiales 54	Type I	46	2
	Type II	2	4

Ce tableau appelle les remarques suivantes :

- sur 103 cas, on relève 13 garçons et 90 filles
- les formes familiales sont au nombre de 54,
les formes sporadiques 49
- dans les formes sporadiques de type I (syndrome dit de PAPILLON-LEAGE et PSAUNE), on relève 42 filles et 4 garçons :
3 de ces garçons représentent des cas contestables, car ils ne répondent pas aux critères nécessaires (cf. cas 1, 2, 7 du tableau VI page 45), le 4ème est difficile à classer (cas 8 du tableau VI page 45) ; il s'agit d'un garçon montrant des freins hypertrophiés, dédoublés, une langue bifide, des anomalies du palais et des dents, de la face et des doigts, les données du caryotype ne sont pas fournies.
- dans les formes sporadiques du type II (syndrome dit de MOHR) on ne trouve pas de fille et 3 garçons ; dans un cas le caryotype est normal 46,XY(29) tandis que les deux autres ont une constitution chromosomique anormale : l'un a 47 chromosomes avec trisomie du n° 1 (26), l'autre est Klinefelterien 47, XXY (47).
- dans les formes familiales de type I on compte 46 filles et 2 garçons ; les deux frères rapportés par HOOFT et JONGBLOET figurent dans cette catégorie bien que, ainsi que nous l'avons déjà dit (cf cas 3 et 4 du tableau VI p. 45), ils ne présentent pas les critères indispensables pour entrer dans le cadre d'un syndrome OFD.
- dans les formes familiales du type II, on trouve 2 filles et 4 garçons

2)

Formes familiales	Atteinte exclusive- ment féminine	Atteinte des 2 sexes indiffé- remment
OFD I	46	0
OFD II	0	6

Ce tableau séparant d'une part les formes familiales où l'atteinte est exclusivement féminine, d'autre part celles touchant indifféremment les deux sexes, permet d'observer leur distribution selon le type I ou II. On constate que les formes familiales de type I n'intéressent que les filles, alors que les formes familiales atteignant les deux sexes se rangent dans le type II.

3) On peut donc admettre, ainsi que l'avaient proposé RIMOIN et EDGERTON, qu'il existe deux phénotypes différents correspondant à deux modes de transmission héréditaire également différents :

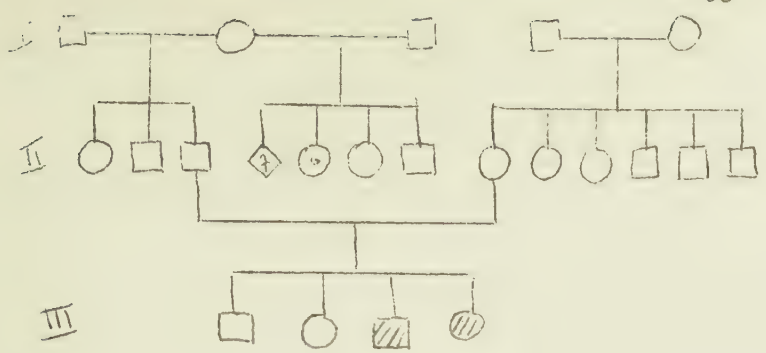
a) Syndrome OFD I, n'atteignant que les filles, à hérédité dominante liée à l'X. Aucun cas masculin authentique ne peut être conservé. Cette modalité serait renforcée par la présence d'un chromosome X supplémentaire venant compenser les effets léthaux chez le mâle d'un seul X mutant ; malheureusement, le seul cas connu rapporté par WAHRMAN et COLL (47) est atteint précisément, non pas de syndrome OFD I, mais de syndrome OFD II où il n'existe pas d'exclusivité féminine. Cette observation isolée n'apporte donc rien à la solution du problème des modalités de transmission héréditaire du syndrome OFD I.

b) Par contre, le syndrome OFD II, touchant filles et garçons, pourrait obéir aux modalités de transmission autosomique récessive. Plaident dans ce sens (cf. arbre généalogiques p. 60)

- Parents indemnes

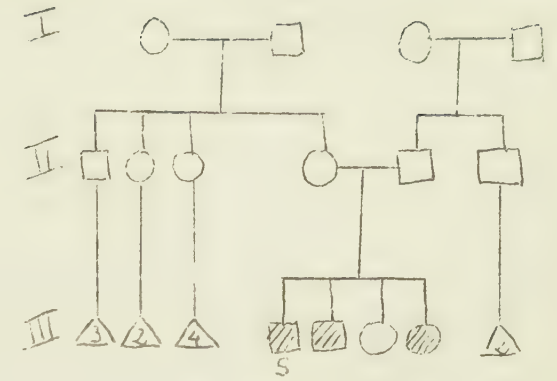
- Atteinte des deux sexes (un garçon et une fille atteints dans une fratrie de quatre pour la famille que nous avons étudiée ; un garçon et une fille atteints dans une fratrie de quatre pour la famille étudiée par RIMOIN et EDGERTON)

- consanguinité : certes l'élévation habituelle du taux de consanguinité remarquée en cas de tares récessives rares n'est pas retrouvée (sauf dans la famille de CLAUSSEN (4) mais les données disponibles ne permettent pas de conclure.



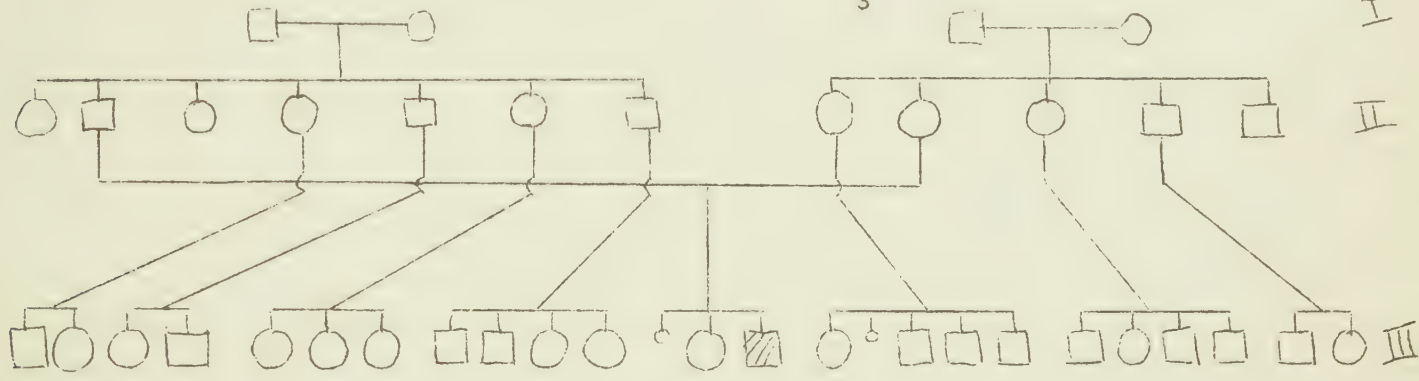
Famille H.

Sujets atteints
 Anomalie mentale, perforation velo palatin



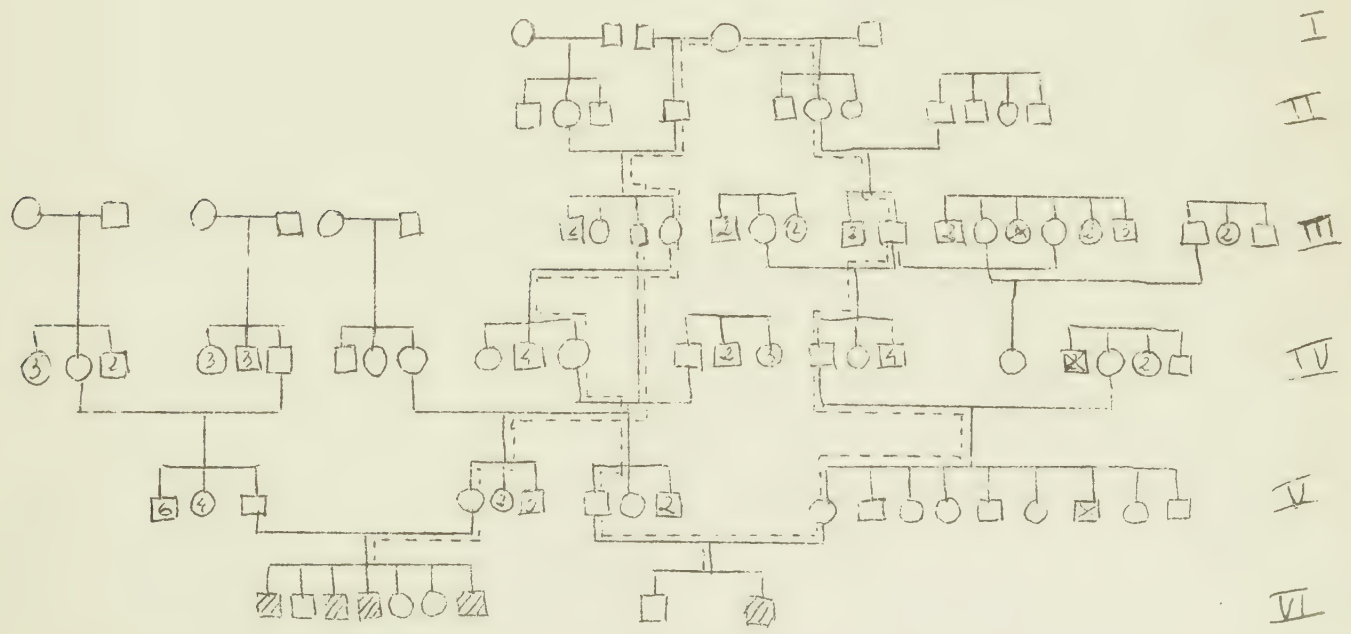
D'après RIMOIN et EDGERTON

Sujets atteints
 mort-né



D'après MANDELL

Sujet atteint



D'après CLAUSSEN

Sujet atteint
 Syndactylie

CONCLUSION

Nous avons étudié une observation familiale d'un syndrome malformatif complexe décrit pour la première fois par PAPILLON-LEAGE et PSAUME en 1954 et communément appelé syndrome oro facio digital ; ce syndrome était rencontré, pour la grande majorité des cas, dans le sexe féminin et les rares cas décrits dans le sexe masculin rendaient difficiles l'interprétation du mode de transmission héréditaire de la maladie, qui est familiale dans la moitié des cas.

A la suite de notre observation concernant un frère et une soeur atteints dans une fratrie de quatre, nous avons relevé les signes présentés par 103 cas que nous avons trouvés dans la littérature.

De cette étude, il est possible d'envisager deux maladies différentes, décrites sous le même vocable jusqu'alors, que l'on peut, à la suite de RIMOIN et EDGERTON, appeler **respectivement** syndrome oro facio digital I (ou syndrome de PAPILLON-LEAGE et PSAUME) et syndrome oro facio digital II (ou syndrome de MOHR, du nom de l'auteur qui, le premier, rapporta un cas chez un garçon).

Ces deux syndromes se différencient cliniquement et génétiquement.

Cliniquement, le syndrome OFD I se caractérise par :

- des signes endo buccaux, quasi constants, intéressant essentiellement les freins vestibulaires (hypertrophie, multiplicité), secondairement la langue (aspect polylobé, tumeur), le palais (divisé), les dents (surtout anomalies de nombre et de position),

- des manifestations cranio faciales (2/3 des cas) touchant principalement la face (lèvre supérieure étroite, fissurée ; élargissement de la base du nez, hypoplasie des ailes ; hypertélorisme), accessoirement le crâne (bosse frontale),
- des anomalies des extrémités, prédominant aux mains (2/3 des cas) à type de brachydactylie, clinodactylie et syndactylie et rarement polydactylie,
- radiologiquement, il existe une tendance à l'ectasie de la voûte crânienne, un élargissement de l'angle nasion-selle-basion, un aspect raccourci et épaissi des os courts des extrémités,
- parmi les autres signes rencontrés, on trouve, avec une certaine fréquence, un retard mental (38 % des cas), une alopecie (30 %), plus rarement un tremblement, une sécheresse du cuir chevelu et des cheveux, une peau granuleuse.

Dans le syndrome OFD II, on peut trouver ces mêmes signes, mais leur groupement est particulier.

On retrouve constamment :

- . une tumeur linguale (1/3 des cas dans l'OFD I)
- . des anomalies des doigts (2/3 des cas dans l'OFD I)
- . une polysyndactylie bilatérale du gros orteil, qui représente le signe distinctif majeur, car il n'est jamais présent dans l'OFD I.

Par ailleurs, les anomalies des freins sont plus rares et **beaucoup** plus discrètes quand elles existent ; le retard mental est fréquent (5/7).

Génétiquement, le syndrome OFD I n'atteint que les filles et a un mode de transmission héréditaire dominante liée à l' X ; les mères atteintes transmettent la maladie à la moitié de leur fille et il n'existe pas de garçon vivant porteur de la tare.

Par contre, le syndrome OFD II est récessif autosomique, touchant également filles et garçons, nés de parents indemnes.

Vu le Président de Thèse

Professeur J. LAFOURCADE

VU et Permis d'Imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris
J. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ADUSS H. and PRUSANSKY S. : Post natal cranio facial development in children with the oral facial digital syndrome, Arch. Oral. Biol., 1964, 9, 193-203
- 2 - BEDOYA V. : Disostosis oro digito facial con malformaciones viscerales multiples, Antioquia Medica, 1964, 14, 321-334
- 3 - BORBOLLA L. : Oro digito facial dysostosis. Rev. Cuba. Pediat., 1966, 38, 385-391
- 4 - CLAUSSEN : Et arvelig syndrom omfattende tungemisdannelse og. polydaktili, Nord. Med. Tids Kr., 1946, 30, 1147-1150
- 5 - COOPER H.L. et HERNITS R. : A familial chromosome variant in a subject with anomalous sex differentiation. Amer. J. Hum. Genet. 1963, 15, 467-471
- 6 - CRAUSTE : Contribution à l'étude des divisions congénitales de la langue. Thèse de médecine : Bordeaux, 1901
- 7 - CURTIN J.W. : Plastic surgical correction of the oral facial digital syndrome, Plast. Recon. Surg. 1964, 34, 579-589
- 8 - DELAIRE J. et BILLET J. : à propos du syndrome de PAPILLON-LEAGE et PSAUME : 2 nouvelles observations. Rev. Fr. Stomat. 1966, 67, 164-171
- 9 - DODGE J.A., KERNOHAN D.C. : Oral facial digital syndrome. Arch. Dis. Childh. 1967, 42, 6214-6219

- 10 - DOEGE T.C., THULINE H.C., PRIEST J.H., NORBY D.E., BRYANT J.S.,
Studies of a family with the oral facial digital syndrom,
New-Engl. J. Med., 1964, 271, 1073-1080
- 11 - DUDDING B.A., GORLIN R.J., LANGER L.O. : the oto palato
digital syndrome. Amer. J. Dis. Child, 1967, 113, 214-221
- 12 - ECKER H.A. : Medial clefts of the lips. Amer. J. Surg. 1958,
96, 815-819
- 13 - EIDELMAN E., CHOSACK A. et WAGNER M.L. : Oro-digito facial
dysostosis and oculo dento digital dysplasia. Oral. Surg.
Oral. Med. Oral. Pathol. USA, 1967, 23, 311-319
- 14 - FOGH-ANDERSEN : Rare clefts of the face. Acta. Chirurg.
Scand., 1965, 129, 275-281
- 15 - FREYCON F. et M. TH. : Le syndrome oro-facio-digital. Pédiatrie,
1964, 19, 265-266
- 16 - FUHRMANN W., STAHL A., SCHROEDER T.M. : Das oro-facio digital
syndrom. Humangenetik, 1966, 2, 133-164
- 17 - GORLIN R.J., ANDERSON V.E. and SCOTT C.R. : Hypertrophied
frenuli, oligophrenia, familial trembling and anomalies of
the head. New-Engl. J. Med., 1961, 264, 486-489
- 18 - GORLIN R.J., PSAUME J. : Oro-digito-facial dysostosis : a new
syndrome A study of 22 cases. J. Pediat. 1962, 61, 520-530
- 19 - GORLIN R.J., MESKIN L.H., ST GEME W. : Oculo-dento-digital
dysplasia J. Pediat. 1963, 63, 69-75

- 20 - GROB M. : Dysplasia linguo-facialis, in Lehrbuch der Kinderchirurgie, Stuttgart. 1957, THIEME Verlag, 98-100
- 21 - HATZIOTIS J., ANDRITSOU : Oro-facio-digital syndrome. Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. 1964, 18, 662-666
- 22 - HELBIG D. : Mediane Unterlippenspalte. Zugleich in beitrage zur dysplasia linguo-facialis Grob. Chirurg. 1958, 29, 509-511
- 23 - HOOFT C. et JONGBLOET P. : Syndrome oro-facio-digital chez deux freres. Arch. Franc. Pédiat., 1964, 21, 729-740
- 24 - KAPLAN H., VAHARU T., VOORHESS M.L., GARDNER L.I. : Chromosomal analysis in a case of oro facio digital syndrome. New-Engl. J. Med., 1962, 266, 774-775
- 25 - KOBERG W. und SCHETTLER D. : PAPILLON-LEAGE-PSAUME Syndrom. Z. Kinderheilk, 1966, 96, 147-162
- 26 - KUSHNICK T., MASA T.P., BAUKENA R. : Oro facio digital syndrome in a male. J. Pediat. 1963, 63, 1130-1134
- 27 - LEJEUNE : Communication personnelle
- 28 - MACE O. : Langue de nouveau né à cinq bourgeons terminaux. Bull. Soc. d'Obst. et de Gynéc., 1906, 9, 311
- 29 - MANDELL F., OGRA P.C., HOROWITZ S.C., HIRSCHNORN K. : Oral facial digital syndrome in a chromosomally normal male. Pediatrics 1967, 40, 63-68

- 30 - MOHR : A hereditary sublethal syndrome in man. Skr. Norsk. Vidensk. Akad I Mat. Naturv, klasse 14, 3, 1941
- 31 - NGUYEN H.C. : Syndrome (ou dysplasie) oculo-dento-digital. Un cas avec microvoltage important et durable de l'électrocardiogramme. Thèse de médecine. Paris 1967
- 32 - PAPILLON-LEAGE (Mme) et PSAUME J. : Dysmorphie des freins buccaux. Act. Odont. Stomato, 1954, 25, 7-24
- 33 - PAPILLON-LEAGE (Mme) et PSAUME J. : Une malformation héréditaire de la muqueuse buccale ; brides et freins anormaux. Rev. Stomat. (Paris), 1954, 55, 209-227
- 34 - PATAU K., THERMAN E., INHORN S.L., SMITH D.W., RUESS A.L. : Partial trisomy syndromes. An insertion as cause of the OFD syndrome in mother and daughter. Chromosoma (Berl.) 1961, 12, 573-584
- 35 - PETIT P., PAPILLON-LEAGE E., PSAUME J. : Dysplasie bucco-digito-faciale. Ann. Chir. Infant. 1964, 5, 143-150
- 36 - PLESSIER P. et LEROUX-ROBERT J. : Dysembryoplasies linguales multiples à contenu cartilagineux. Ann. Anat. Path. 1932, 9; 430-436
- 37 - PLESSIER P. et LEROUX-ROBERT J. : Malformations congénitales multiples de la cavité buccale. Ann. Anat. Path. 1933, 10, 455-458
- 38 - REINWEIN H., SCHILLI W., RITTER H., BREHME H., WOLF U. : Untersuchungen an einer familie mit oral facial digital syndrom. Humangenetik, 1966, 2, 165-177

- 39 - RIMOIN D.L., EDGERTON M.T. : Genetic and clinical heterogeneity in the oral facial digital syndrome. J. Pediat. 1967, 71, 94-102
- 40 - RUESS A.L., PRUSANSKY S., LIS E.F., PATAU K. : The oral facial digital syndrome : a multiple congenital condition with associated chromosomal abnormalities. Pediatrics 1962, 29, 987-995
- 41 - RUESS A.L., PRUSANSKY S., LIS E.F. : Intellectual development and the OFD syndrome. Cleft Palate J. 1965, 2, 350-356
- 42 - SCHWARZ E. et FISH A. : Roentgenographic features of a new congenital dysplasia. Amer. J. Roentgenol. 1960, 84, 511-517
- 43 - TRIDON et THIRIET : Malformations associées de la tête et des extrémités. Masson et Cie. 1966
- 44 - TUCKER C.C., FINLEY S. , TUCKER E.S., FINLEY W.H. : Oral facial digital syndrome with polycystic kidneys and liver ; pathological and cytogénetic studies. J. Med. Gen. (G.B.) 1966, 3, 145-147
- 45 - VAILLAUD J.C., MARTIN J., SZEPEKOWSKI G., ROBERT J.M. : Le syndrome oro-facio-digital. Etude clinique et génétique de 10 cas observés dans une même famille. Rev. Pédiat. 1968, 5, 383-392
- 46 - VEAU et RUPPE : Bifidité de la langue par brièveté du frein. Rev. Stomat. 1921, 23, 165-167
- 47 - WAHRMAN J., BERANT M., JACOBS J., AVIAD I., BENHUR N. : The oral-facial-digital syndrome : a male lethal condition in a boy with 47,XXY chromosomes Pediatrics 1966, 37, 812-821
-

